

THESIS

MUNICH

1967

UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG
VON ASCORBINSÄURE AUF DEN
KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Ursula Funke

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG VON ASCORBINSÄURE AUF DEN

KOULENHYDRATSTOFFWECHSEL

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ursula Funke

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv. Doz. Dr. H. MEHNERT
Correferent: Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan: Prof. Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.1967

Inhaltsverzeichnis.

I. Einleitung	Seite 1
II. Methodik	Seite 3
III. Ergebnisse	Seite 9
IV. Diskussion	Seite 14
A) Besprechung des vorliegenden Schrifttums	Seite 14
B) Diskussion der eigenen Ergebnisse	Seite 25
V. Zusammenfassung	Seite 31
VI. Literaturverzeichnis	Seite 33



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Publikationen, die in den vergangenen Jahren erschienen sind (1,2), wiesen darauf hin, daß hohe Dosen von Ascorbinsäure möglicherweise einen nachteiligen Effekt auf den Kohlenhydratstoffwechsel des Menschen ausüben. Von besonderem Interesse waren dabei Mitteilungen tschechischer Autoren (1), die unter hohen Gaben von Vitamin C eine nach einigen Wochen eintretende Glykosurie beobachteten. Auffallenderweise war jedoch bei den zu diesen Untersuchungen herangezogenen stoffwechselgesunden Versuchspersonen keine Hyperglykämie festzustellen. Im Gegensatz hierzu war früher von anderen Autoren bei Diabetikern eine Verminderung der Glykosurie unter der Einwirkung von Ascorbinsäure (3) beziehungsweise eine Verbesserung der Glucosetoleranz Fettsüchtiger - gemessen an den Blutzuckerwerten (4) - festgestellt worden.

Nicht allein diese Diskrepanz in der Fachliteratur gab Veranlassung, in der vorliegenden Arbeit nochmals das Problem der Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Ascorbinsäure aufzugreifen und zu seiner Lösung durch Untersuchungen an Diabetikern und Stoffwechselgesunden beizutragen. Vielmehr war es auch die für die Praxis außerordentlich wichtige Frage einer möglichen schädlichen Wirkung der Ascorbinsäure, die das Problem erneut zur Bearbeitung herausforderte. Bekanntlich wer-

den zuckerkranken Patienten dazu angehalten, einen großen Teil der ihnen zugebilligten Kohlenhydrate in Form von Vitamin C-reichem Obst und Gemüse zuzuführen. Außerdem werden in weiten Kreisen der Bevölkerung - teils auf ärztliche Veranlassung, teils durch eigene Initiative - große Mengen von Ascorbinsäure (etwa als Brausetabletten) verbraucht, die den Tagesbedarf an Vitamin C um das 20-fache überschreiten können. Unter diesem Aspekt und bei der Häufigkeit des Diabetes mellitus war es von großem praktischem Interesse, die Auswirkung der Ascorbinsäure auf den Kohlenhydratstoffwechsel erneut einer Prüfung zu unterziehen. Blut- und Harnzuckeruntersuchungen bei Diabetikern und Nichtdiabetikern unter bestimmten Versuchsbedingungen (siehe Methodik) waren hierzu erforderlich.

II. Methodik

Wir untersuchten die Wirkung der Ascorbinsäure auf den Kohlenhydratstoffwechsel in zwei Versuchsreihen: einmal bei nichtdiabetischen Personen und einmal bei Diabetikern.

1. Untersuchungen bei Stoffwechselgesunden.

Für unsere erste Versuchsreihe wählten wir zwölf nichtdiabetische, stoffwechselgesunde Personen, die sechs Wochen lang täglich morgens 1500 mg Ascorbinsäure in Form von $1\frac{1}{2}$ in Wasser gelösten Brausetabletten zu sich nahmen. Als Vitamin C-Präparat verwendeten wir dabei die von der Firma Hoffmann-La Roche unter dem Namen "Cedoxon" in den Handel gebrachten Brausetabletten; eine Tablette enthält 1 g Ascorbinsäure. Um eventuelle Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels nachzuweisen, stellten wir bei unseren Versuchspersonen Blut- und Harnzuckeruntersuchungen an.

Bei den Blutuntersuchungen bestimmten wir die Blutglucose des Kapillarblutes, d.h. des Blutes, das wir aus der Fingerbeere oder aus dem Ohrläppchen entnahmen, sowohl im nüchternen Zustand als auch nach Belastung mit 100 g Glucose per os. Diese Blutuntersuchungen führten wir zu folgenden Terminen durch: ein erstes Mal vor der sechs-

wöchigen Vitamin C-Einnahme, dann zweimal während der Vitamin C-Einnahme, und zwar in der dritten und am Ende der sechsten Woche, um mögliche Veränderungen der Blutglucose durch die Vitamin C-Gaben festzustellen.

Einmal wöchentlich untersuchten wir während der Einnahmezeit den 24-Stundenharn mit Clinistix, der Fehlingschen Probe und mittels Polarisation, um gegebenenfalls eine Glucose- oder Ascorbinsäureausscheidung im Urin zu ermitteln.

2. Untersuchungen an Diabetikern.

Unsere zweite Versuchsreihe befaßte sich mit der Wirkung der Ascorbinsäure auf den Kohlenhydratstoffwechsel von schon stoffwechselgestörten Patienten, den Diabetikern. Unser Untersuchungsgut bestand aus 80 Patienten, die regelmäßig zur Blut- und Harnzuckerkontrolle in die Sprechstunde der Diabetikerambulanz kamen. Wir berücksichtigten für unsere Untersuchungen Patienten verschiedener Altersklassen, die teils nur mit Diät, teils mit den üblichen Insulinpräparaten und teils mit Tabletten vom Typ der Sulfonamide und/oder der Biguanide eingestellt waren. Bei diesen Patienten untersuchten wir Blut und Urin ein erstes Mal etwa ein bis zwei Monate vor den Vitamin C-Gaben und ein zweites Mal nach einer fünf Tage dauernden täglichen Einnahme von 1500 mg Ascorbinsäure. Anstelle der Glucosebelastung führten

wir hier, da es sich erwiesenermaßen um Diabetiker handelte, nur eine oder zwei Blutzuckerbestimmungen nach einem normalen, dem Diätplan des Diabetikers entsprechenden Frühstück durch, um eventuelle Schwankungen durch die Vitamin C-Belastung zu ermitteln. Den 24-Stundenharn, der bei mit Insulin eingestellten Patienten in drei Portionen von 7 bis 12 Uhr, von 12 bis 19 Uhr und von 19 bis 7 Uhr gesammelt wurde, untersuchten wir wieder auf seinen Glucose- und etwaigen Ascorbinsäuregehalt mit Glinistix, Fehling und durch Polarisation.

3. Chemische Nachweise.

A) Blutuntersuchungen.

Die Bestimmung der Blutglucose nach Hagedorn-Jensen (Bestimmung der Gesamtreduktion).

Es werden 5 ml einer 0,45%igen Zinksulfat-Gebrauchslösung kurz vor der Blutentnahme mit 2 ml n/10 NaOH gemischt und dazu 0,1 ml frischen Blutes pipettiert. Der Inhalt wird kräftig geschüttelt und anschließend drei Minuten gekocht. Nach dem Abkühlen wird der Inhalt in ein zweites Reagenzglas über einen angefeuchteten Wattebausch filtriert und mit aqua dest. nachgewaschen. Zum klaren Filtrat wird nun 2 ml Kaliumferri-cyanid gegeben und das so erhaltene Gemisch 15 min. im Wasserbad gekocht. Nach dem Abkühlen gibt man noch 2 ml einer Kaliumjodid-Zinksulfat-Kochsalzmischung,

2 ml einer 3%igen Essigsäure sowie einige Tropfen Stärke hinzu. Das nun entstandene Gemisch wird mit $n/200$ Natriumthiosulfatlösung bis zum Farbumschlag titriert. Die Blutzuckerwerte in mg% ergeben sich aus dem korrigierten Thiosulfatverbrauch (=verbrauchtes Thiosulfat mal ermittelter Faktor für Thiosulfatlösung) nach Abzug des Leerwertes.

Reduzierende Substanzen im Blut, wie z.B. die Ascorbinsäure, können diese Werte verfälschen, jedoch nur im Sinne einer Erhöhung der "Blutzuckerwerte". Die sonst zur Blutzuckerbestimmung sehr geeignete Glucose-Oxydase-Methode, mit der man die "wahre" Glucose ermittelt, liefert unter Einwirkung von Ascorbinsäure zu niedrige Werte und war deswegen für unsere Fragestellung unbrauchbar.

B) Harnuntersuchungen.

a) Der Nachweis mit der Fehlingschen Reaktion.

Beim qualitativen Nachweis der Glucose nach Fehling handelt es sich um eine chemische Methode. Glucose reduziert in der Wärme alkalische Lösungen von Kupfer(II)salzen zu Kupfer(I)oxyd. Als Reagentien verwendet man:

Fehlingsche Lösung 1: Kupfer(II)sulfat	7 g
aqua dest.	auf 100 ml
Fehlingsche Lösung 2: Kaliumnatriumtartrat	35 g

Natriumhydroxyd	20 g
aqua dest.	auf 100 ml

Man nimmt je 1 ml der Fehlingschen Lösung 1 und 2, die man zum Sieden bringt und gießt die erhitzte Mischung zu 2 ml Harn, der ebenfalls auf Siedetemperatur gebracht wurde. Ist Glucose im Harn vorhanden, so reduziert sie das als Tartratkomplex gelöste Cu(II)hydroxyd zu gelbem Kupfer(I)hydroxyd und rotem Kupfer(I)oxyd. Da diese Probe auch bei Harnsäure, Homogentisinsäure, Glucuronsäure, Kreatinin, Fructose, Lactose, Pentosen, bei gewissen Antibiotika wie Penicillin, Streptomycin, Oxytetracyclin, Chlortetracyclin, Tetracyclinhydrochlorid und Vitamin C (5), was in unserem Falle von Bedeutung war, positiv ausfällt, untersuchten wir den Harn mit weiteren Methoden.

b) Der Nachweis mit Clinistix.

Der Nachweis der Glucose mit den Clinistix-Teststreifen beruht auf einer enzymatischen Methode. Dabei werden die Streifen kurz in den Harn eingetaucht und dann nach einer Minute abgelesen. Ein Ende der Teststreifen ist mit Glucoseoxydase, Peroxydase und o-Tolidin imprägniert. Bei Anwesenheit von Glucose im Urin erfolgt eine Blaufärbung dieses Streifenendes. Durch die Glucoseoxydase wird die β -Glucose in Gluconsäure und Wasserstoffperoxyd umgesetzt, das in Gegenwart des Enzyms Peroxydase o-Tolidin in sein blaues Chromophor verwandelt. Dieser

hochempfindliche Test spricht schon auf eine Glucosekonzentration von weniger als 0,1% im Harn an. Der Glucosenachweis wird jedoch durch größere Mengen von Harnsäure, Tetracyclin, Homogentisinsäure und wiederum Vitamin C (6) im Sinne einer Abschwächung des Nachweises gestört.

c) Der Nachweis durch Polarisation.

Die Methode, die Glucose im Urin durch Polarisation zu bestimmen, beruht auf einem ganz anderen Prinzip. Dieser quantitative Glucosenachweis, bei dem der zu untersuchende Urin vollständig klar und entfärbt sein muß, was man durch Schütteln des Harns mit Kohle und nachfolgendem Filtrieren erreicht, ist auf der Eigenschaft der Glucose begründet, die Ebene des polarisierten Lichtes proportional dem Zuckergehalt zu drehen. Das spezifische Drehungsvermögen des Traubenzuckers beträgt unter Standardbedingungen $+52,8^{\circ}$. Die Glucosewerte werden bei dieser Methode durch Vorhandensein von Zuckern wie Galaktose, Mannose, Arabinose, und durch Glukuronsäure, Vitamin C und Penicillin erhöht, durch Anwesenheit von Fructose, Albumin, β -Oxybuttersäure, Streptomycin und Aureomycin herabgesetzt (6).

III. Ergebnisse

Die Ergebnisse sind aus den folgenden zwei Tabellen und aus der einen Abbildung zu ersehen.

Die Harnuntersuchungen auf Glucose oder Vitamin C ergaben bei den zwölf stoffwechselgesunden Versuchspersonen mit allen verwendeten Methoden stets ein negatives Resultat. Von einer tabellarischen Darstellung dieser Ergebnisse wird deswegen abgesehen.

Für die folgenden beiden Tabellen gelten die nachstehenden Abkürzungen:

$\bar{x}$ = Mittelwert

$s_{\bar{x}}$ = Streuung

F = Fehlingsche Reaktion

Gl = Clinistix-Methode

Pol = Polarimetrische Untersuchung

(Angabe der im 24-Stundenharn ausgeschiedenen
Glucosemenge in g)

TABELLE I

Das Verhalten der Blutzuckerwerte bei oraler Glucosebelastung (100 g) vor und nach menarchealer Verabreichung von 1500 mg Ascorbinsäure pro die an zwölf junge, gesunde Versuchspersonen.

Lfd. Nr.	Blutzuckerwerte in mg% vor Verabreichung v. Ascorbinsäure					Blutzuckerwerte in mg% n. 3-w. Verabreichung v. Ascorbinsäure					Blutzuckerwerte in mg% n. 6-w. Verabreichung v. Ascorbinsäure				
	Zeit nach Glucoseverabr. in Minuten ('): 0' 30' 60' 90' 120'					Zeit nach Glucoseverabr. in Minuten ('): 0' 30' 60' 90' 120'					Zeit nach Glucoseverabr. in Minuten ('): 0' 30' 60' 90' 120'				
1	88	166	171	119	88	90	168	168	121	86	81	157	140	136	104
2	84	129	136	109	95	83	134	138	120	97	90	130	136	110	95
3	102	134	107	97	88	70	160	82	108	104	84	138	120	84	117
4	80	160	98	113	115	86	170	151	124	102	84	191	206	186	146
5	73	137	57	89	102	79	151	131	92	93	95	190	141	129	104
6	91	144	113	108	73	102	141	102	92	63	106	125	108	103	90
7	95	192	125	108	95	80	183	144	122	64	99	179	139	112	104
8	90	136	117	99	112	94	132	97	144	105	89	142	109	78	60
9	81	120	120	104	122	66	159	119	54	90	82	189	156	123	91
10	95	113	86	65	115	107	156	151	122	98	90	148	122	95	112
11	97	165	147	104	126	77	154	124	106	83	80	121	125	94	46
12	86	143	112	124	104	77	148	138	101	95	91	130.	96	116	65
$\bar{x}$	88,5	144,9	115,7	103,2	102,9	84,2	154,6	128,7	108,8	90,5	89,2	153,3	133,1	113,8	94,5
$s_{\bar{x}}$	2,38	6,49	8,30	4,44	4,55	3,53	4,31	7,28	6,58	3,44	2,26	7,97	8,24	8,30	8,87

TABELLE II

Blutzucker- und Harnzuckerwerte bei Diabetikern vor und nach
fünftägiger Verabreichung von Ascorbinsäure (1500 mg pro die).

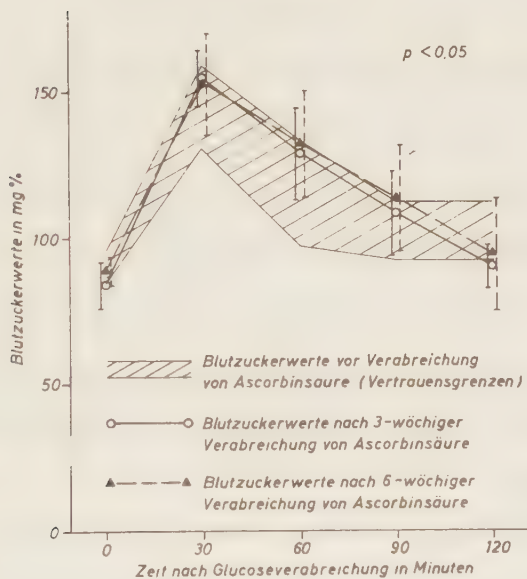
vor Ascorbinsäurebelastung				nach fünftägiger Verabreichung von 1500 mg Ascorbinsäure				
Blutzuckerwerte in mg%		Harnbe- funde		Blutzuckerwerte in mg%		Harnbe- funde		
9 Uhr	11 Uhr	Pol	Cl	9 Uhr	11 Uhr	Pol	Cl	F
266	294	29	+	107	102	0	-	-
159		4	+	161		45	+	+
106		0	-	157		0	-	-
331	153	43	+	283	185	19	+	++
203		28	+	117		37	+++	+++
179	85	16	+	258	145	80	+	+
302	331	3	+	385	298	13	+	+
259	229	45	+	155	142	13	++	++
218	201	127	+	167	138	40	+++	+++
246	205	23	+	167	216	18	+++	+++
295	192	0	-	185	202	0	-	-
270	231	8	+	306	217	12	+++	+++
225	126	28	+	279	137	0	-	-
177		0	-	197		35	+	+
217	110	0	-	215	115	26	++	++
240	195	20	+	227	240	7	+	-
211	217	32	+	226	191	22	+++	+++
160		60	+	102		51	+++	+++
223	181	31	+	295	192	48	+++	+++
139		150	+	130		0	-	-
116		19	+	112		8	++	++
167		0	-	340		33	+	+
156		0	-	147		15	-	-
129	72	0	-	67	116	10	+++	+++
211		30	+	190		21	++	++
149		2	+	181		18	+++	+++
67		0	-	199		4	-	-
191	163	77	+	113	136	5	---	++
236	138	19	+	183	115	18	+	+
138		0	-	141		0	-	-
269	205	10	+	249	255	54	+	+
155		8	+	240		171	+++	+++
151	194	15	+	206	201	16	+	+
125		1	+	112		6	+	+
109	84	5	+	134	112	12	++	++

TABELLE II (Fortsetzung von Seite 11)

Lfd. Nr.	Blutzuckerwerte in mg%		Harnbe- funde		Blutzuckerwerte in mg%		Harnbe- funde		
	9 Uhr	11 Uhr	Pol	Cl	9 Uhr	11 Uhr	Pol	Cl	F
36	235	237	10	+	322	293	16	+++	++
37	219		0	-	177		0	-	-
38	124		4	+	117		0	-	-
39	265	187	0	-	209	182	2	-	-
40	227		37	+	266		11	+++	+++
41	185		0	-	212		22	+	+
42	93		0	-	152		0	-	-
43	109		0	-	97		5	-	-
44	163		11	+	133		8	-	-
45	197	177	76	+	135	116	37	+++	+++
46	109		11	+	112		11	-	-
47	82		0	-	85		8	-	-
48	115		0	-	214		0	-	-
49	164		15	+	159		6	---	---
50	154		2	+	191		11	+++	+++
51	225		0	-	163		0	-	-
52	192	196	50	+	141	208	53	+	+
53	196		4	+	241		39	+	+
54	112		0	-	100		0	-	-
55	235		0	-	142		4	-	-
56	107		0	-	90		10	-	-
57	213		3	+	257		22	+	+
58	126		5	+	146		8	++	++
59	172		0	-	191		5	+	+
60	129		0	-	197		4	-	-
61	173		0	-	260		3	+	+
62	251	134	6	+	190	88	9	++	++
63	179		0	-	138		5	-	-
64	245		0	-	385		43	+	+
65	177		0	-	191		0	-	-
66	219	143	47	+	286	132	55	+++	+++
67	176		6	+	138		2	-	-
68	124		2	+	144		6	+	+
69	306		100	+	287		124	+	+
70	189		10	+	144		5	+	+
71	199	210	8	+	145	122	2	++	++
72	221		47	+	168		28	+++	+++
73	149		0	-	191		5	-	-
74	194		0	-	172		2	+	+
75	101		0	-	112		8	-	-
76	129		0	-	132		2	-	-
77	134		0	-	92		7	-	-
78	205	150	20	+	211	187	31	+++	+++
79	104		0	-	242		14	-	-
80	153		0	-	120		0	-	-
$\bar{x}$	182,2	180,1	16,3		184,1	170,8	18,6		

ABBILDUNG

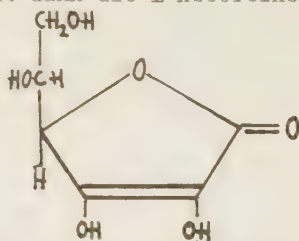
Das Verhalten der Blutzuckerwerte bei oraler
Glucosebelastung (100g) vor und nach mehr-
wöchiger Verabreichung von 1500mg Ascorbin-
säure pro die an 12 junge, gesunde Versuchs-
personen



IV. Diskussion

A) Besprechung des vorliegenden Schrifttums.

Im Jahre 1928 isolierte Szent-Györgyi aus Nebennierenrinden eine Substanz mit der Bruttoformel $C_6 H_8 O_6$, die er als Vitamin C identifizierte und Ascorbinsäure nannte. Ihre Strukturaufklärung gelang 1932 dem Engländer Hirst, der sie zusammen mit Reichstein ein Jahr später mit Hilfe der Osan-Blausäure-Methode synthetisierte. Technisch bedeutungsvoll war aber erst eine von Reichstein und Grüssner 1934 gefundene Synthese, deren Ausgangsstoff die Glucose war. Dabei wird Glucose in Sorbit, dieses durch *Bacterium xylinum* zu Sorbose umgewandelt; Sorbose wird dann zu 2-Keto-Gulon-säure oxydiert, die dann in alkalischer Lösung in das Natriumsalz des Enols umgewandelt wird. Durch Ansäuern entsteht dann die L-Ascorbinsäure (7).



L-Ascorbinsäure

Basierend auf dieser Methode werden heute jährlich ca. 50.000 t Ascorbinsäure hergestellt.

1) Allgemeine Eigenschaften der Ascorbinsäure.

Vitamin C kommt in der Natur größtenteils reduziert als L-Ascorbinsäure und in viel geringerer Konzentration oxydiert als Dehydroascorbinsäure vor. Beide Substanzen sind biologisch aktiv, wasserlöslich und instabil gegen Oxydationsmittel, Alkalien und gewisse Metalle (8). Die L-Ascorbinsäure hat ein Molekulargewicht von 176,13 und kristallisiert in weißen Kristallen mit saurem Geschmack aus. Sie ist optisch aktiv und dreht die Ebene des polarisierten Lichtes unter Standardbedingungen um $+49^{\circ}$ (9). Die L-Ascorbinsäure, schlechthin als Vitamin C bezeichnet, ist in der Natur sehr weit verbreitet und kommt besonders reichlich in Citrusfrüchten und grünen Pflanzen vor. Alle höheren Pflanzen und auch die Mehrzahl der Säugetiere können Vitamin C selbst synthetisieren. Nur der Mensch, die Primaten und das Meerschweinchen sind, wahrscheinlich wegen eines Mangels an gewissen Enzymen, auf seine Zufuhr durch die Nahrung angewiesen.

Zur Zeit werden folgende Funktionen der Ascorbinsäure im Organismus diskutiert:

1. Ihre bis heute einzig sicher bewiesene Wirkung ist die Verhinderung des Scorbuts.
2. Auf die Beteiligung der Ascorbinsäure beim Elektronentransport wies Staudinger (7) hin. Ihm gelang der Nachweis eines ascorbinsäureabhängigen Elektronentransportsystems in den Mikrosomen verschiedener Säugetierorgane.

3. Ferner konnte Staudinger (7) zeigen, daß die Ascorbinsäure weithin an Hydroxylierungen beteiligt ist. Am besten untersucht ist hier die ascorbinsäureabhängige Hydroxylierung von Prolin zu Hydroxyprolin, ein Vorgang, der - bei Mangel an Ascorbinsäure unterbunden - sehr gut mit gewissen Ausfallerscheinungen beim Scorbut in Zusammenhang gebracht werden kann.

4. Ascorbinsäure soll an wichtigen Redoxsystemen des Organismus beteiligt sein.

5. Auch ihre Beteiligung am Tyrosin- und am Folsäure-metabolismus wird diskutiert, was gewisse Beziehungen zwischen Vitamin C-Mangel und Anämie erklären würde (8).

6. Nach Meinung anderer aktiviert Vitamin C das Thrombin und regt die Blutplättchenbildung an.

7. Kersten und Staudinger (10) nehmen an, daß die Ascorbinsäure bei der Bildung der Steroidhormone mitwirkt.

8. Vitamin C soll nach Irwing (11) über das Wachstum einen Einfluß auf die Morphologie des Gewebes, besonders auf das Knochen-, Zahn- und Narbengewebe haben.

9. Passmore und Meiklejohn (12) berichten, daß Ascorbinsäure dem Organismus zu einer besseren Anpassungsfähigkeit an Umweltfaktoren verhilft. Hier scheint es als Antistressfaktor zu wirken.

10. Allgemein bekannt ist eine gewisse antiinfektiöse

Wirkung, die auf einer Stimulierung der Phagocyten und der Bildung von Antikörpern beruhen soll (8).

11. Antibakteriell wirkt Vitamin C entweder durch Zerstörung der Schleimhülle der Mikroorganismenmembran oder durch Polysaccharidspaltung an der Membran (8).

b) Allgemeine Beobachtungen bei Überdosierungen von Ascorbinsäure.

Da der Bedarf des Menschen an Vitamin C sehr unterschiedlich ist - von der League of National Health Organization wurde eine durchschnittliche Tagesdosis von 30 mg festgelegt - andererseits die Dosen von 50 mg bis 1 g in den handelsüblichen Präparaten sicher den täglichen Bedarf des Menschen bei weitem überschreiten, kann es leicht zu einer Überdosierung und damit möglicherweise zum Auftreten hypervitaminotischer Zustände kommen.

Zwar werden überschüssige Mengen der wasserlöslichen Ascorbinsäure wieder mit dem Harn ausgeschieden, doch konnten Hrubá und Mašek (1) zeigen, daß mit steigender Ascorbinsäurezufuhr die Ascorbinsäureausscheidung im Harn zwar zunimmt, jedoch prozentual gesehen abnimmt.

So fand Gordonoff (13) bei Versuchen mit Meerschweinchen, daß sich ein vorher unter hohen Dosen Vitamin C stehender Organismus bei plötzlichem Absetzen der Vitamin C-Gaben in einer schlechteren Lage befindet als ein vorher normal ernährtes Tier. Er nimmt an, daß für die Ascorbinsäure

ein Regelmechanismus vorhanden sein muß, der den Körper vor Vitamin C-Verlusten schützt und der bei Vitamin C-Überdosierung ausgeschaltet wird.

Bei übermäßiger Zufuhr von Ascorbinsäure wurden auch Hypertonien beobachtet (13), die durch eine Hyperadrenalinämie erklärt werden, da Ascorbinsäure das Adrenalin vor Oxydation schützt.

Roch (14) beschreibt bei Erwachsenen Zustände nach Vitamin C-Überdosierung, die mit Kopfschmerzen, Nausea, Diarrhoe und Schlaflosigkeit einhergingen.

Hrubá und Mašek (1) bemerkten bei ihren Versuchspersonen, denen sie pro die bis zu 1500 mg Ascorbinsäure verabreichten folgende Symptome: Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Unruhe, Müdigkeit und in einigen Fällen nächtliche Tachykardie. Auch andere Autoren (13) beobachteten nach Verabreichung zu hoher Dosen Vitamin C Schlaflosigkeit, starke Unruhe und dyspeptische Zustände.

Dagegen wirkt Ascorbinsäure in hoher Dosierung nach Angaben amerikanischer Forscher (15) als Schlafmittel und Sedativum. Sie empfahlen Ascorbinsäure in Dosen von 1-3 g pro die über acht Tage lang.

Von Schade (16) wurde bei Versuchspersonen, denen er neun Tage lang täglich 200 mg Vitamin C gab, Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und eine Neigung zur Vagotonie beobachtet. Die Vagotonie äußerte sich in

verlangsamtem Puls und gesteigerter Darmperistaltik. Außerdem fand er Blutbildveränderungen und zwar Abnahme der Leukocyten, Zunahme der Eosinophilen und starke Zunahme der Lymphocyten.

Trofimowitsch (17) fand jedoch nach Überdosierung von Vitamin C - er verabreichte Kaninchen 100 und 200 mg Ascorbinsäure pro kg Körpergewicht - eine Verminderung der Erythrocyten auf 6-17%, der Lymphocyten auf 26-52% und eine Erhöhung der Neutrophilen auf 33-72%. Im EKG stellte er Störungen im Sinne einer Tachykardie fest. Ein Ansteigen der Thrombocyten, Aufgeregtheit und Diarrhoe stellte Rietschel (18, 19) bei seinen Versuchen an Säuglingen fest, die eine Tagesdosis von 200 mg Ascorbinsäure erhielten. Einen erheblichen Anstieg der Thrombocytenwerte fanden auch Papayanopulos und Schroeder (20) bei ihren Versuchspersonen nach peroralen Gaben von Vitamin C. Die beiden Autoren deuten die durch die hohen Vitamin C-Gaben hervorgerufene Thrombocytose als Ausdruck einer Reizung des blutbildenden Knochenmarks.

Versuche an Meerschweinchen zeigten, daß die Tiere das 500 bis 1000 fache der therapeutischen Ascorbinsäuredosis ohne unerwünschte Nebenerscheinungen vertrugen (21). Auch Willstaedt (22) konnte diese Befunde bei Verabreichung extrem hoher Dosen von Vitamin C bei Meerschweinchen bestätigen.

Lowry und Mitarbeiter (23) gaben vier Versuchspersonen

täglich ein Gramm Vitamin C während einer Zeit von drei Monaten. Dabei veränderte sich weder der Ascorbinsäuregehalt des Serums, noch der Leukocyten, noch die Belastungskurve oder die Harnausscheidung. Bei genauen klinischen Kontrollen fanden die Autoren keinerlei schädliche Wirkung der Ascorbinsäure. Diese Unschädlichkeit der Ascorbinsäure bei ihrer Verabreichung in hohen Dosen konnten auch Stepp, Kühnau und Schroeder (24) bei Versuchen an Meerschweinchen bestätigen; die Tiere bekamen tägliche Dosen von 0,4 - 2,5 g / kg Körpergewicht.

Lang (25) nimmt an, daß Vitamin C bei Überdosierungen in erhöhtem Maße metabolisiert wird und dabei in eine Reihe von Oxydationsprozessen eingreift, die sonst von anderen Systemen in Gang gehalten werden. Bei Versuchen mit Ratten konnte er (26) durch Verabreichung einer so hohen Dosis wie 6,5 g Natriumascorbat pro kg Körpergewicht über 10 Wochen keine Schädigungen beobachten.

c) Beobachtungen über die Wirkung hoher Ascorbinsäuredosen auf den Kohlenhydratstoffwechsel.

Im Februar 1965 antwortete Glatzel (2) in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift auf eine Leserfrage über Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels nach hohen Dosen von Ascorbinsäure wie folgt: "mit sehr großen Mengen Ascorbinsäure kann man bei Ratten Diabetes hervorrufen,

der dem Alloxan-Diabetes ähnelt und auf einer Degeneration der β -Zellen der Langerhans'schen Inseln beruht". Er berief sich auf eine Mitteilung von Patterson (27) und diskutierte außerdem die eingangs erwähnten Befunde von Hrubá und Mašek (1).

Patterson (27) konnte nach intravenösen Gaben von folgenden Substanzen bei Ratten Diabetes erzeugen: nach Injektion von Ascorbinsäure und Dehydroascorbinsäure, beide mit Alloxan verabreicht und nach Gaben von Dehydroascorbinsäure und Dehydroisoascorbinsäure. Bei den Injektionen von Ascorbinsäure mit Alloxan war eine Alloxandosis von 20 mg pro kg Körpergewicht notwendig, um bei den Tieren in 44% der Fälle Diabetes zu erzeugen, während bei einer Mischung von Dehydroascorbinsäure und Alloxan nur eine Alloxandosis von 15 mg pro kg Körpergewicht benötigt wurde, die bei 58% der Ratten diabetogen wirkte. Ascorbinsäure mit geringeren Dosen Alloxan gegeben, hatte keinen Einfluß auf den Blutzuckerspiegel. Die Dosis von Dehydroascorbinsäure und Ascorbinsäure betrug 15-20 mg. Patterson diskutiert, daß die Wirkung der Ascorbinsäure das Resultat des Übergangs von Dehydroascorbinsäure zu Ascorbinsäure ist. Diese Reaktion, so nimmt er an, wird durch das Oxyhämoglobin des Blutes, das durch die Injektion von Alloxan freigesetzt worden ist, bewirkt. Ascorbinsäure kann im Körper reversibel zu Dehydroascorbinsäure oxydiert werden, ist jedoch davor

unter normalen Bedingungen durch Glutathion weitgehend geschützt. Patterson beschuldigt nicht die Ascorbinsäure, sondern Substanzen, die diese in Dehydroascorbinsäure verwandeln können, Diabetes zu erzeugen. Nach ihnen müsse man suchen, fordert er.

Auch nach intravenösen Gaben von Dehydroascorbinsäure und Dehydroisoascorbinsäure konnte der Autor im Tierversuch Diabetes erzeugen. Dazu waren Dosen von mindestens 1,1 gm Dehydroascorbinsäure pro kg Körpergewicht und von 1,4 gm Dehydroisoascorbinsäure pro kg Körpergewicht erforderlich. Dehydroisoascorbinsäure besitzt eine geringere Wirksamkeit als die Dehydroascorbinsäure, die ähnliche strukturelle und chemische Eigenschaften wie das Alloxan hat.

Die tschechischen Autoren Hrubá und Mašek (1) beschäftigten sich ebenfalls mit dem Problem Ascorbinsäurestoffwechsel-Kohlenhydratstoffwechsel. Sie verabreichten Ascorbinsäure an zehn freiwillige Versuchspersonen in allmählich steigenden Tagesdosen von 500, 1000 und 1500 mg Ascorbinsäure. Vom 22. Versuchstag an lag bei einigen Personen unregelmäßig eine positive Fehlingreaktion vor. Als am 32. Versuchstag mit der hohen Verabreichung von 1500 mg Ascorbinsäure begonnen wurde, lag regelmäßig eine positive Fehlingreaktion vor. Chromatographisch wurde nachgewiesen, daß der Urin Hexosen und Pentosen enthielt. In keinem Fall trat eine Hyperglykämie

ein, jedoch wurde stets nach Einnahme der Vitamin C-Tabletten eine leichte Herabsetzung des Blutzuckers beobachtet, die sich später wieder ausglich. Die Harnzuckerausscheidung hielt bei allen Versuchspersonen nach Beendigung der Zufuhr der hohen Ascorbinsäuredosen noch während des ganzen Kontrollzeitraums von 32 Tagen an. Der Blutzuckerspiegel war stets normal. Die Autoren prüften im Anschluß an diese Versuchsreihe nochmals eine der Versuchspersonen mit genau denselben Vitamin C-Dosen wie im ersten Versuch, jedoch mit einer rascheren Steigerung von 500 auf 1500 mg Ascorbinsäure. Durch diesen Versuch wurden die Ergebnisse der vorherigen Versuchsreihe nur bestätigt. Am 31. Versuchstag trat bei dieser Versuchsperson Glykosurie auf, während die Blutzuckerwerte normal blieben.

Bei Bestimmungen der Ascorbinsäure im Blutserum fiel bei den Versuchen ein Überwiegen der oxydierten Form gegenüber der reduzierten auf. Außerdem nahm bei der steigenden Ascorbinsäurezufuhr die prozentuale Ascorbinsäureausscheidung im Harn ab. Der Ascorbinsäurespiegel, der normal auf eine Höhe von $1 - 2 \cdot 10^{-3}\%$ eingestellt ist, erreichte auch bei den hohen Dosen von 1500 mg Ascorbinsäure pro die nur eine Höhe von $1,5 - 2,8 \cdot 10^{-3}\%$. Die Autoren nehmen an, daß das überschüssige Vitamin nicht mit dem Harn ausgeschieden wurde, sondern auf anderem Wege zerstört oder metabolisiert wurde. Wie

Trofimovitch (28) nehmen auch Hrubá und Mašek an, daß die Glykosurie eine Folgeerscheinung der spezifischen Wirkung der Ascorbinsäure auf die Nierendurchlässigkeit darstellt, demnach also eine renale Glykosurie wäre.

Andere Forscher berichten wieder von ganz anderen Ergebnissen bei hohen Vitamin C-Gaben.

So stellte Lassmann (29) bei Gaben von 500 mg Ascorbinsäure bei Diabetikern im Senium keine nennenswerten Änderungen bei den laufenden Kontrollen der Blut- und Harnzuckerwerte fest.

Arendt und Pate (4) normalisierten durch hohe Vitamin C-Gaben die vorher abweichende Kohlenhydrattoleranz.

Nach Versuchen von Sigal und King (30) wurde die Kohlenhydrattoleranz, die bei Skorbut herabgesetzt war, durch Verabreichung von 10 mg Ascorbinsäure pro die an Meerschweinchen nach 20 Tagen behoben.

Altenburger (31) fand eine Hyperglykämie bei scorbutischen Meerschweinchen, also gerade im Vitamin C-Mangelzustand. Außerdem stellte er bei Verabreichung von Ascorbinsäure eine Senkung des Blutzuckerspiegels fest (32).

Nach der Lehrbuchdarstellung (33) ist bei scorbutischen Meerschweinchen bei gleichzeitiger Glykosurie der Glykogengehalt der Leber und Insulingehalt des Pankreas vermindert, die Langerhans'schen Inseln sind vermehrt und hypertrophiert und die Granulierung in den β -Zellen

vermindert oder ganz verschwunden. Auch sinkt der Gehalt des Lebergewebes (34) an Dehydroascorbinsäure, die ja einen experimentellen Diabetes erzeugen soll (27), gerade bei ascorbinsäurefreier Ernährung langsamer ab als der an Ascorbinsäure.

Stöger (3) prüfte den Einfluß der Ascorbinsäure auf die Nierenschwelle. Er fand im Gegensatz zu Hrubá und Mašek (1) eine Verminderung der Glykosurie bei gleichbleibenden Blutzuckerwerten. Diese verminderte Glykosurie bewertet Stöger als Ausdruck der gesteigerten Zuckerrückresorption der Niere durch die hohen Vitamin C-Gaben.

B) Diskussion der eigenen Ergebnisse.

Die vorangehende Besprechung des vorliegenden Schrifttums zeigte die erheblichen Diskrepanzen auf, die im Hinblick auf die Meinungen verschiedener Autoren über die Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch die Ascorbinsäure bestehen. Daraus hatte sich die Wichtigkeit für eine erneute Untersuchung dieser Frage ergeben, zumal die Diabetiker bekanntlich zu einer besonders Vitamin C-reichen Diät angehalten werden, und deswegen eine Gefährdung der Zuckerkranken durch grössere Mengen von Ascorbinsäure in der Nahrung nicht von der Hand zu weisen war.

Im wesentlichen mußte hinsichtlich einer schädlichen Einwirkung des Vitamin C zwischen zwei Fragestellungen

unterschieden werden:

1. Zeigt sich bei Belastungen an Stoffwechselgesunden und Diabetikern, daß hohe Gaben von Ascorbinsäure einen Diabetes-auslösenden oder einen die diabetische Stoffwechsellage verschlechternden Effekt haben?

2. Ist bei Diabetikern oder Nichtdiabetikern unter der Einwirkung von Ascorbinsäure eine Glucoseausscheidung im Harn zu beobachten, die nicht in der richtigen Relation zu den gemessenen Blutzuckerspiegeln steht, also einer renalen Glykosurie gleichkommt?

Die Beantwortung der ersten Frage gestaltet sich insofern eindeutig, als wir weder bei den nichtdiabetischen Versuchspersonen noch bei unseren Diabetikern eine Verschlechterung der Glucosetoleranz beobachteten. Aus der Abbildung ist eindeutig zu erkennen, daß sich die Blutzuckerkurven der Nichtdiabetiker vor und nach drei- beziehungsweise sechswöchiger Ascorbinsäurebelastung nicht voneinander unterscheiden. Die geringfügige insignificant Erhöhung des Mittelwertes der Kurven unter der Ascorbinsäureverabreichung (30, 60 und 90 Minuten nach Glucosebelastung) erweist ihre Bedeutungslosigkeit auch dadurch, daß bei dem wichtigsten Wert der Glucosebelastungskurve, nämlich 120 Minuten nach der Glucosegabe, gerade das Gegenteil, also ein höherer Mittelwert des Leerversuches zu beobachten ist. Es soll aber noch einmal betont werden, daß alle diese Differenzen als

insignifikant und damit als zufälliger Natur anzusehen sind. Auch die Auswertung der Blutzuckerwerte von 80 Diabetikern ergab keine Hinweise auf Veränderungen nach fünftägiger Verabreichung von Ascorbinsäure (1500 mg / die). Aus Tabelle II ist zu ersehen, daß die durchschnittlichen Blutzuckerwerte, die jeweils vormittags 9 Uhr und 11 Uhr am nicht nüchternen Patienten bestimmt wurden, praktisch nicht voneinander abwichen. Vor der Ascorbinsäurebelastung betrugen diese Werte 182 und 180 mg% nach der Vitamin C-Gabe 184 und 171 mg%. Eine statistische Sicherung dieser geringfügigen Unterschiede ist trotz der großen Patientenzahl nicht möglich. Bei kritischer Würdigung des vorliegenden Schrifttums war in Anbetracht der zahlreichen Widersprüche ein solches Verhalten eigentlich zu erwarten.

Entgegen den Befunden von Hrubá und Mašek (1) konnten wir bei unseren stoffwechselgesunden Versuchspersonen auch nach sechswöchiger Belastung mit hohen Ascorbinsäuredosen keine Glykosurie feststellen. Das spezifisch-enzymatische Testverfahren Clinistix ergab bei allen untersuchten Harnproben stets einen negativen Befund. Dagegen ließe sich einwenden, daß ja gerade die Ascorbinsäure den Test beeinflusst, und daß infolge eines höheren Ascorbinsäuregehaltes im Harn die Proben womöglich fälschlich negativ ausgefallen waren. Diese Bedenken erwiesen sich aber als gegenstandslos in An-

betracht der ebenfalls negativen Befunde der Fehling-schen Probe. Höhere Mengen von Ascorbinsäure hätten mit diesem, alle reduzierenden Substanzen nachweisenden Verfahren mit Sicherheit erfaßt werden können. Der negative Ausfall der Probe erweist, daß die negativen Befunde des Clinistixverfahrens nicht auf der Anwesenheit störender höherer Mengen von Ascorbinsäure im Harn beruhen können. Außerdem beweist der negative Ausfall der Fehlingschen Reaktion natürlich, daß keine Ausscheidung von Glucose stattgefunden hat. Die Ergebnisse der polarimetrischen Untersuchungen rundeten dieses Bild noch ab. Für qualitative Untersuchungen ist diese Methode bekanntlich wegen der subjektiven Schätzung bei der Ablesung schlecht geeignet. So waren auch wir bei manchen Harnen im Zweifel, ob nicht eine geringfügige Drehung der Ebene des polarisierten Lichtes, entsprechend 0,1 bis 0,3% "Glucose", bestand. Keiner dieser Harne mit fraglichem Resultat ergab jedoch bei der qualitativen Untersuchung mit der Clinistix- oder der Fehlingschen Reaktion einen positiven Ausfall. Dadurch wird auch die Vermutung hinfällig, daß möglicherweise ein positiver polarimetrischer Befund mit dem Vorhandensein der ebenfalls rechtsdrehenden Ascorbinsäure in Zusammenhang stehen könnte; denn die reduzierende Ascorbinsäure wäre dem Nachweis mit der Fehlingschen Reaktion nicht entgangen. Nur der Vollständigkeit halber ließen wir einige dieser Harnproben chromatographisch untersuchen, wobei sich ebenfalls

praktisch negative Befunde hinsichtlich Glucose und Ascorbinsäure ergaben. Dieses Ergebnis hatten wir erwartet, da uns Versuche von Renschler (35) bekannt waren, bei denen er gefunden hatte, daß bei der Blindanalyse wässriger Glucoselösungen bei Konzentrationen von weniger als 0,5% die polarimetrisch gewonnenen Werte sehr stark von den tatsächlichen Konzentrationen abweichen. Eine geringfügige, klinisch nicht bedeutsame und mit den genannten Methoden nicht nachweisbare, physiologische Glykosurie findet sich bekanntlich bei jedem Menschen und führt bei geeigneter chromatographischer Technik zum Nachweis unbedeutender Glucosemengen. So fand Haller (36), der mittels Chromatographie eine untere Nachweisgrenze von 3,1 mg% Glucose erzielte - Bickel (37) und Baumgarten (38) hatten als untere Nachweisgrenze der Glucose 5 mg% angegeben - in 16 von 19 frisch untersuchten Morgenurinen Glucosekonzentrationen von weniger als 3,1 bis zu 12,5 mg%. Froesch und Renold (39) untersuchten bei 30 Normalpersonen den 24-Stundenharn und fanden im Mittel 72 mg Glucose mit einem Extrembereich von 16 - 132 mg. Bei den Harnuntersuchungen von Renschler (40) an Nichtdiabetikern lag die am häufigsten vorkommende Glucosekonzentration zwischen 8 und 9 mg%. Die Hälfte der Urine hatte einen Glucosegehalt von 7,46 mg% oder weniger; 14% hatten weniger als 3 mg%. Als physiologische Glykosurie läßt Renschler Werte bis zu 20 mg% Glucose gelten. Auch die Durchschnittswerte der

Harnzuckerausscheidung unserer Diabetiker ergaben keine Abweichungen, die der Ascorbinsäuregabe hätten zur Last gelegt werden können. Vor der Verabreichung von Ascorbinsäure betrug die durchschnittliche 24-Stundenauscheidung von Glucose bei unseren Diabetikern 16,3 g, später erhöhte sie sich geringfügig auf 18,6 g. Eine statistische Sicherung dieses Unterschiedes war nicht möglich.

Unsere an Stoffwechselgesunden und Diabetikern vorgenommenen Untersuchungen lassen demnach erkennen, daß unter der Einwirkung extrem hoher Dosen von Ascorbinsäure weder mit der Auslösung oder Verschlechterung eines Diabetes noch mit dem Entstehen einer renalen Glykosurie zu rechnen ist. Die Konsequenz für Klinik und Praxis ist darin zu sehen, daß die Zufuhr Vitamin C-reicher Nahrung bei Diabetikern nach wie vor als erwünscht und keinesfalls als schädlich anzusehen ist. Auch die Auslösung eines Diabetes bei Prädiabetikern oder gar Stoffwechselgesunden nach Gaben von Vitamin C braucht nicht befürchtet zu werden. Tierexperimentelle Befunde, die den diabetogenen Effekt der Dehydroascorbinsäure belegen (27), haben in diesem Zusammenhang keine Aussagekraft.

V. Zusammenfassung

Wegen der im Schrifttum bestehenden Diskrepanzen hinsichtlich des möglichen, den Kohlenhydratstoffwechsel nachteilig beeinflussenden Effektes von Ascorbinsäure wurden Untersuchungen an stoffwechselgesunden Versuchspersonen und an Diabetikern durchgeführt. Zu diesem Zweck erhielten zwölf nichtdiabetische, stoffwechselgesunde Probanden sechs Wochen lang täglich 1500 mg Ascorbinsäure. Vor, während und am Ende dieses Zeitraumes wurden Glucosebelastungsproben durchgeführt; wöchentlich wurde der Harn spezifisch-enzymatisch, mit einer Reduktionsprobe und polarimetrisch auf Glucose beziehungsweise auf Ascorbinsäure untersucht. Entgegen den Mitteilungen anderer Autoren ließ sich weder eine Änderung der Glucosetoleranz noch das Auftreten von Glucose oder anderer reduzierender Substanzen im Harn feststellen. Letztere Befunde wurden auch bei chromatographischen Untersuchungen des Harns bestätigt. Die bei 80 Diabetikern durchgeführten Untersuchungen ergaben ebenfalls keine Verschlechterung der Stoffwechsellage gemessen an den Werten der Blut- und Harnzuckeruntersuchungen. Die Ergebnisse wurden mit dem vorliegenden Schrifttum verglichen und eingehend diskutiert. Als Konsequenz aus den vorliegenden Befunden ergibt sich, daß die Zufuhr

Vitamin C-reicher Nahrung bei Diabetikern nach wie vor als erwünscht und keinesfalls als schädlich anzusehen ist. Auch die Auslösung eines Diabetes bei Prädiabetikern oder Stoffwechselgesunden braucht nach Gaben von Vitamin C offenbar nicht befürchtet zu werden.

VI. Literaturverzeichnis.

1. Hrubá, F. und Mašek, J.: Einige Aspekte der Wirkung hoher Dosen von L-Ascorbinsäure auf den gesunden Menschen.
Aus dem Institut für Ernährungsforschung, Prag, Budejovická 800, CSSR. S. 507-517 (1962).
2. Glatzel, H.: Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels nach hohen Gaben von Ascorbinsäure?
Dtsch. med. Wschr. 90, Nr. 8, S. 369 (1965).
3. Stöger, R.: Die Nierenschwelle und ihre Beeinflussung durch C-Vitamin.
Klin. Wschr. 18, S. 171, (1940).
4. Arendt, E.C. und Pate, C.J.: J. clin. Endocrinol. 16, S. 653, (1956).
5. Geigy, Wissenschaftl. Tabellen, 6. Auflage, S. 502.
6. Breitbach, J.: Zum Harnzuckernachweis und seinen Fehlermöglichkeiten.
Der Diaetiker 13, S. 390-393, (1963).
7. Wassermann, L.: Ascorbinsäure. Symp. d. dtsch. Gesellsch. f. Ernährung. Naturw. Rdsch. S. 358 (1964).
8. Geigy, Wissenschaftl. Tab. 6. Aufl. S. 435
9. Geigy, Wissenschaftl. Tab. 6. Aufl. S. 314
10. Kersten, H., Kersten, W., Staudinger, H.: Biochem. Z., S. 238, 24, (1956).

11. Irwing, I.T.: Vitam. and Horm. 15, 291, (1957).
12. Passmore und Meiklejohn: Biochemical Disorders in Human Disease. Thompson and King (Hrsg.), London, S. 544, (1957).
13. Gordonoff, T.: Darf man wasserlösliche Vitamine überdosieren? Versuche mit Vitamin C. Schweizer med. Wschr. Nr. 27, 90, S. 726-29 (1960).
14. Roch, M.: Ars medici (Gand) 14, S. 603, (1959).
15. Karnosh: J. Amer. med. Ass., 113, 1322, (1939).
16. Schade, A.: Beitrag zur Frage des Einflusses von Vitamin C auf Pigmentierungsvorgänge. Klin. Wschr. 14, S. 60-61, (1935).
17. Trofimowitsch, W.P.: Zur Frage der Wirkung großer Dosen von Ascorbinsäure. Klin. Med. 29, Nr. 4, 79, (1951).
18. Rietschel, H. und Mensching, J.: Experimenteller C-Vitaminhunger am Menschen, ein Beitrag zur Frage des Vitamin C-Bedarfs. Klin. Wschr. 18, S. 273-278, (1939).
19. Rietschel, H.: Gibt es eine echte C-Hypervitaminose? Klin. Wschr. 18, S. 923-25, (1939).
20. Papayanopulos, G. und Schroeder, H.: Über das Verhalten der Thrombocytenzahl nach intravenöser Injektion großer Vitamin C-Mengen. Klin. Wschr. 18, 428-429, (1939).

21. Demole, V.: On the physiological action of ascorbic acid and some related compounds.
Biochem. J. 28, 770-773, (1934).
22. Willstaedt, H.: Die Vitamine: Jetziger Stand ihrer Chemie und Biochemie.
Klin. Wschr. 14, S. 705-709, (1935).
23. Lowry, O.H., Bessey, O.A. und Blurch, H.B.:
Effects of prolonged high dosage with ascorbic acid.
Proc. Soc. exp. Biol. 80, 361-62, (1952), New York.
24. Stepp, W., Kühnau, J. und Schroeder, H.: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Bd. II, S. 627. Stuttg. 1957.
25. Lang, K.: Der intermediäre Stoffwechsel.
Springerverlag, Berlin 1952.
26. Lang, K.: Zur Wirkung hoher Ascorbinsäuredosen.
(Vortrag im Bericht von Wassermann: Ascorbinsäure.
Symposion. Naturw. Rdsch. (1964).
27. Patterson, J.W.: The diabetogenic effect of dehydro-ascorbic and dehydroisoascorbic acids.
J. of Biol. Chemistry 81, 183, (1950).
28. Trofimovitch, V.P.:
Sovr. vopr. sov. vit. S. 215, (1955).
29. Lassmann, H.: Vitamin B-Komplex und Ascorbinsäure in hoher Dosierung im Senium bei Diabetikern.
Wiener Med. Wschr. H. 44, S. 908-909, (1960).

30. Sigal, A. und King, G.: J. biol. Chem. 116, 489, (1936).
31. Altenburger, E.: Klin. Wschr. 15, 1129, (1936).
32. Altenburger, E., Stepp, W., Schroeder, H.:
Klin. Wschr. 1935, Nr. 26.
33. Physiol. Chemie, Springer-Verlag 1957, Band II, 2b,
S. 815, Hrsg: Flaschenträger, B. und Lehnartz, E.
34. Physiol. Chemie, Springer-Verlag 1956, Band II, 2a,
S. 384, Hrsg: Flaschenträger, B. und Lehnartz, E.
35. Renschler, H.: Der Einfluß der Nierenfunktion auf
die Glucose-Ausscheidung Gesunder.
C.F. Boehringer & Soehne GmbH, Mannheim. S. 52.
36. Haller, H.: Untersuchungen zur Melliturie des Stoff-
wechselgesunden.
Dtsch. Z. Verdau.- und Stoffwechselkr. 22, 229-233, (1962).
37. Bickel, H., Souchon, F.: Die Papierchromatographie in
der Kinderheilkunde.
Arch. Kinderheilk. Beih. 31, 1-141, (1955).
38. Baumgarten, F.: Papierchromatographische Untersuchungen
über die Zusammensetzung des Blut- und Harnzuckers.
von Gesunden und Diabetikern.
Dtsch. Z. Verdau.- und Stoffwechselkr., 15, S. 198-
210, (1955).
39. Froesch, E.R. und Renold, A.E.: Specific Enzymatic
Determination of Glucose in Blood and Urine Using

Glucose Oxidase.

Diabetes 5, 1-5, (1956).

40. Renschler, H.: Der Einfluß der Nierenfunktion
auf die Glucose-Ausscheidung Gesunder.

C.F. Boehringer & Soehne GmbH, Mannheim. S. 60.

Herrn Priv. Doz. Dr. H. Mehnert möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und für seine Liebenswürdigkeit, mit der er mir stets bei meiner Arbeit half, meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. W. Seitz, daß ich an seiner Klinik arbeiten durfte.

Lebenslauf:

Am 30. Juli 1942 wurde ich, Ursula Funke, als Tochter des Dipl. Mathematikers Fritz Funke und seiner Ehefrau Lisbeth, geborenen Bienert, in Aussig / Sudetenland geboren. 1945 mußten wir die Heimat verlassen und fanden in Raisting / Oberbayern eine Zuflucht. Dort trat ich 1948 in die Volksschule ein. Im Oktober 1948 starb mein Vater in München an spinaler Kinderlähmung. Von 1953-1958 besuchte ich das Gymnasium in Schramberg und von 1958-1962 das Wildermuth-Gymnasium in Tübingen, an dem ich 1962 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1962 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität Tübingen, wo ich nach dem Sommersemester 1964 das Physikum ablegte. Seit dem Wintersemester 1964/65 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München, wo ich nach dem Sommersemester 1967 das Staatsexamen ablegte.

